

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vemlidy 25 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Tenofoviralfenamidfumarat, entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 95 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelbe, runde Filmtabletten mit 8 mm im Durchmesser. Auf der einen Seite der Tablette ist „GSI“ aufgeprägt und auf der anderen Seite „25“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vemlidy wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung chronischer Hepatitis B hat.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg): eine Tablette einmal täglich.

Beendigung der Behandlung

Eine Beendigung der Behandlung kann in folgenden Fällen erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4):

- Bei HBeAg-positiven Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung für mindestens 6–12 Monate nach der Bestätigung der HBe-Serokonversion (HBeAg-Verlust und HBV-DNA-Verlust mit Anti-HBe-Nachweis) weitergeführt werden, oder bis zur HBs-Serokonversion oder bis zum Verlust der Wirksamkeit (siehe Abschnitt 4.4). Nach Behandlungsende wird eine regelmäßige Kontrolle empfohlen, um ein virologisches Rezidiv zu erkennen.
- Bei HBeAg-negativen Patienten ohne Zirrhose sollte die Behandlung mindestens bis zur HBs-Serokonversion oder bis zum Nachweis des Verlusts der Wirksamkeit weitergeführt werden. Bei einer längerfristigen Behandlungsdauer von mehr als 2 Jahren wird eine regelmäßige Kontrolle

empfohlen, um sicherzustellen, dass die gewählte Behandlung für den Patienten weiterhin angemessen ist.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde und weniger als 18 Stunden seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, sollte der Patient Vemlidy sobald wie möglich einnehmen und anschließend das normale Einnahmeschema fortsetzen. Wenn mehr als 18 Stunden seit der gewohnten Einnahmezeit vergangen sind, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Vemlidy erbricht, sollte der Patient eine weitere Tablette einnehmen. Wenn der Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von Vemlidy erbricht, ist keine weitere Tablette erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist für Vemlidy keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Vemlidy ist bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 15 ml/min oder bei Hämodialysepatienten mit einer CrCl < 15 ml/min nicht erforderlich.

An Hämodialysetagen sollte Vemlidy nach Beendigung der Hämodialysebehandlung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min, die nicht hämodialysiert werden, kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist für Vemlidy keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vemlidy bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von < 35 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Vemlidy Filmtabletten sollten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

HBV-Übertragung

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Vemlidy nicht das Risiko einer Übertragung von HBV auf andere Personen durch sexuellen Kontakt oder kontaminiertes Blut verhindert. Es müssen weiterhin geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Vemlidy bei HBV-infizierten Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung und einem Child-Pugh-Turcotte-Score (CPT) > 9 (d.h. Klasse C) vor. Diese Patienten könnten ein höheres Risiko für das Auftreten schwerer Nebenwirkungen der Leber oder der Niere haben. Deshalb sind hepatobiliäre und Nierenparameter bei dieser Patientenpopulation genau zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

Exazerbation der Hepatitis

Entzündungsschübe während der Behandlung

Spontane Exazerbationen chronischer Hepatitis B sind relativ häufig und zeichnen sich durch vorübergehende Anstiege der Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT) aus. Nach Beginn einer antiviralen Therapie kann der Serum-ALT-Spiegel bei manchen Patienten ansteigen. Bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung waren die erhöhten ALT-Spiegel im Serum im Allgemeinen nicht von einem Anstieg der Bilirubin-Konzentration im Serum oder einer Dekompensation der Leber begleitet. Patienten mit Zirrhose können nach einer Hepatitis-Exazerbation ein höheres Risiko für eine Dekompensation der Leber tragen und sollten deshalb während der Therapie engmaschig überwacht werden.

Entzündungsschübe nach Beendigung der Behandlung

Akute Exazerbationen der Hepatitis wurden bei Patienten berichtet, die ihre Hepatitis-B-Behandlung abgebrochen haben. Diese stehen normalerweise in Verbindung mit steigenden HBV-DNA-Werten im Plasma. Die meisten Fälle sind selbst-limitierend, jedoch wurden schwere Exazerbationen, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang nach dem Abbruch der Hepatitis-B-Behandlung, berichtet. Die Leberfunktion sollte nach Beendigung der Hepatitis-B-Therapie mindestens 6 Monate durch wiederholte klinische- und Laboruntersuchungen überwacht werden. Falls angemessen, kann eine erneute Hepatitis-B-Therapie erforderlich sein.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation der Hepatitis nach Behandlungsende zu einer Dekompensation der Leber führen kann. Bei Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung sind Entzündungsschübe der Leber besonders kritisch und verlaufen manchmal tödlich.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit Kreatinin-Clearance < 30 ml/min

Die Anwendung von Vemlidy einmal täglich bei Patienten mit einer CrCl ≥ 15 ml/min und < 30 ml/min basiert auf 24 Wochen Interimsdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung von einer anderen antiviralen Behandlung auf Tenofoviralfenamid in einer laufenden offenen klinischen Studie bei virologisch supprimierten Patienten mit chronischer HBV-Infektion (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Es liegen sehr begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Vemlidy bei

Vemlidy® 25 mg Filmtabletten



HBV-infizierten, chronischen Hämodialysepatienten mit einer CrCl < 15 ml/min vor (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

Die Anwendung von Vemlidy wird bei Patienten mit einer CrCl < 15 ml/min, die keine Hämodialyse erhalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nephrotoxizität

Ein potenzielles Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber geringen Mengen Tenofovir durch Einnahme von Tenofoviralfenamid kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor oder bei Therapiebeginn mit Vemlidy die Nierenfunktion zu bestimmen und auch während der Therapie bei allen Patienten zu überwachen, sofern klinisch angemessen. Bei Patienten, die eine klinisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion entwickeln oder bei denen Hinweise auf eine proximale renale Tubulopathie vorliegen, sollte ein Absetzen von Vemlidy in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit einer Koinfektion mit HBV und dem Hepatitis-C- oder -D-Virus

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Vemlidy bei Patienten vor, die mit dem Hepatitis-C- oder -D-Virus koinfiziert sind. Die Anweisungen zur gleichzeitigen Anwendung bei der Behandlung von Hepatitis C sind zu befolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Koinfektion mit Hepatitis B und HIV

Allen HBV-infizierten Patienten mit unbekanntem HIV-1-Infektionsstatus sollte vor Therapiebeginn mit Vemlidy ein HIV-Antikörpertest angeboten werden. Bei Patienten, die mit HBV und HIV koinfiziert sind, sollte Vemlidy zusammen mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen gegeben werden, um sicherzustellen, dass der Patient eine angemessene HIV-Behandlung erhält (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Vemlidy darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die

Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil oder Adefovirdipivoxil enthalten.

Eine gleichzeitige Anwendung von Vemlidy mit bestimmten Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital und Phenytoin), antimykobakteriellen Arzneimitteln (z. B. Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin) oder Johanniskraut wird nicht empfohlen, da sie P-Glykoprotein-Induktoren (P-gp) sind und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid senken können.

Eine gleichzeitige Anwendung von Vemlidy mit starken P-gp-Inhibitoren (z. B. Itraconazol und Ketoconazol) kann die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Laktoseintoleranz

Vemlidy enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Vemlidy darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil, Tenofoviralfenamid oder Adefovirdipivoxil enthalten.

Potenzielle Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid wird von P-gp und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP; *Breast Cancer Resistance Protein*) transportiert. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel die P-gp-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut), die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid senken können, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Vemlidy führen

ren kann. Die gleichzeitige Anwendung solcher Arzneimittel zusammen mit Vemlidy wird nicht empfohlen.

Eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviralfenamid mit Arzneimitteln, die P-gp und BCRP hemmen, kann die Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung von starken P-gp-Inhibitoren zusammen mit Tenofoviralfenamid wird nicht empfohlen.

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* ein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3. Die Verteilung von Tenofoviralfenamid im Körper kann durch die Aktivität von OATP1B1 und/oder OATP1B3 beeinträchtigt werden.

Potenzielle Auswirkungen von Tenofoviralfenamid auf andere Arzneimittel

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Es ist *in vivo* kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A.

Tenofoviralfenamid ist *in vitro* kein Inhibitor der humanen Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Es ist nicht bekannt, ob Tenofoviralfenamid ein Inhibitor anderer UGT-Enzyme ist.

Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen von Vemlidy mit potenziellen Begleitmedikationen sind in der folgenden Tabelle 1 aufgeführt („↑“ bedeutet einen Anstieg, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, intravenös ist mit „i.v.“ abgekürzt). Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf Studien zu Tenofoviralfenamid oder beschreiben potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen, die unter Vemlidy auftreten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Tenofoviralfenamid bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Tenofoviridisoproxil hin.

Tabelle 1: Wechselwirkungen zwischen Vemlidy und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. ^{a,b} Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin (300 mg oral, zweimal täglich) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oral, Einzeldosis)	Tenofoviralfenamid ↓ C _{max} 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51) Tenofovir ↓ C _{max} 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Oxcarbazepin Phenobarbital	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Tenofoviralfenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Phenytoin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Tenofoviralfenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. ^{a,b} Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy
ANTI-KONVULSIVA		
Midazolam ^d (2,5 mg oral, Einzeldosis) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oral, einmal täglich)	Midazolam ↔ C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	Es ist keine Dosisanpassung von Midazolam (bei Einnahme oder i. v. Anwendung) erforderlich.
Midazolam ^d (1 mg i. v., Einzeldosis) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oral, einmal täglich)	Midazolam ↔ C _{max} 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
ANTI-DEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg oral, Einzeldosis) Tenofoviralfenamid ^e (10 mg oral, einmal täglich)	Tenofoviralfenamid ↔ C _{max} 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03) Tenofovir ↔ C _{max} 1,10 (1,00; 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ C _{min} 1,01 (0,99; 1,03)	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Sertralin erforderlich.
Sertralin (50 mg oral, Einzeldosis) Tenofoviralfenamid ^e (10 mg oral, einmal täglich)	Sertralin ↔ C _{max} 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
ANTI-MYKOTIKA		
Itraconazol Ketoconazol	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↑ Tenofoviralfenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTI-MYKOBAKTERIELLE ARZNEIMITTEL		
Rifampicin Rifapentin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Tenofoviralfenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Rifabutin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Tenofoviralfenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTI-VIRALE MITTEL GEGEN HCV		
Sofosbuvir (400 mg oral, einmal täglich)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Sofosbuvir erforderlich.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid ^f (25 mg oral, einmal täglich)	Ledipasvir ↔ C _{max} 1,01 (0,97; 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,06) ↔ C _{min} 1,02 (0,98; 1,07) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) GS-331007^g ↔ C _{max} 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C _{min} 1,10 (1,07; 1,12) Tenofoviralfenamid ↔ C _{max} 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40) Tenofovir ↑ C _{max} 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C _{min} 1,85 (1,78; 1,92)	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Ledipasvir/Sofosbuvir erforderlich.
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg oral, einmal täglich)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofoviralfenamid	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Sofosbuvir/Velpatasvir erforderlich.

Vemlidy® 25 mg Filmtabletten



Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. ^{a,b} Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy
ANTIVIRALE MITTEL GEGEN HCV		
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg oral, einmal täglich) Tenofovirafenamid ^f (25 mg oral, einmal täglich)	Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06) GS-331007^g ↔ C _{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06) Velpatasvir ↔ C _{max} 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C _{min} 1,01 (0,95; 1,09) Voxilaprevir ↔ C _{max} 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C _{min} 1,02 (0,92; 1,12) Tenofovirafenamid ↑ C _{max} 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir erforderlich.
HIV ANTIRETROVIRALE WIRKSTOFFE – PROTEASEINHIBITOREN		
Atazanavir/Cobicistat (300 mg/150 mg oral, einmal täglich) Tenofovirafenamid ^c (10 mg oral, einmal täglich)	Tenofovirafenamid ↑ C _{max} 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98) Tenofovir ↑ C _{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C _{min} 3,73 (3,54; 3,93) Atazanavir ↔ C _{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C _{min} 1,18 (1,06; 1,31) Cobicistat ↔ C _{max} 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C _{min} 1,35 (1,21; 1,51)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Atazanavir/Ritonavir (300 mg/100 mg oral, einmal täglich) Tenofovirafenamid ^c (10 mg oral, Einzeldosis)	Tenofovirafenamid ↑ C _{max} 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35) Tenofovir ↑ C _{max} 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20) Atazanavir ↔ C _{max} 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C _{min} 1,00 (0,96; 1,04)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Darunavir/Cobicistat (800 mg/150 mg oral, einmal täglich) Tenofovirafenamid ^c (25 mg oral, einmal täglich)	Tenofovirafenamid ↔ C _{max} 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19) Tenofovir ↑ C _{max} 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C _{min} 3,21 (2,90; 3,54) Darunavir ↔ C _{max} 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C _{min} 0,97 (0,82; 1,15) Cobicistat ↔ C _{max} 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C _{min} 1,11 (0,98; 1,25)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. ^{a,b} Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy
HIV ANTIRETROVIRALE WIRKSTOFFE – PROTEASEINHIBITOREN		
Darunavir/Ritonavir (800 mg/100 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralefenamid ^c (10 mg oral, Einzeldosis)	Tenofoviralefenamid ↑ C _{max} 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35) Tenofovir ↑ C _{max} 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72) Darunavir ↔ C _{max} 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (0,95; 1,34)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralefenamid ^c (10 mg oral, Einzeldosis)	Tenofoviralefenamid ↑ C _{max} 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85) Tenofovir ↑ C _{max} 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96) Lopinavir ↔ C _{max} 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C _{min} 0,98 (0,85; 1,12)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Tipranavir/Ritonavir	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Tenofoviralefenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV – INTEGRASEINHIBITOREN		
Dolutegravir (50 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralefenamid ^c (10 mg oral, Einzeldosis)	Tenofoviralefenamid ↑ C _{max} 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48) Tenofovir ↔ C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47) Dolutegravir ↔ C _{max} 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C _{min} 1,05 (0,97; 1,13)	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Dolutegravir erforderlich.
Raltegravir	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Tenofoviralefenamid ↔ Raltegravir	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Raltegravir erforderlich.
ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV – NICHTNUKLEOSIDISCHE REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN		
Efavirenz (600 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralefenamid ^h (40 mg oral, einmal täglich)	Tenofoviralefenamid ↓ C _{max} 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02) Tenofovir ↓ C _{max} 0,75 (0,67; 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ C _{min} 0,82 (0,75; 0,89) Erwartung: ↔ Efavirenz	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Efavirenz erforderlich.
Nevirapin	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Tenofoviralefenamid ↔ Nevirapin	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Nevirapin erforderlich.

Fortsetzung auf Seite 6

Vemlidy® 25 mg Filmtabletten



Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. ^{a,b} Mittleres Verhältnis (90 %-Konfidenzintervall) für AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Vemlidy
ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV – NICHTNUKLEOSIDISCHE REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN		
Rilpivirin (25 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid (25 mg oral, einmal täglich)	Tenofoviralfenamid ↔ C _{max} 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09) Tenofovir ↔ C _{max} 1,13 (1,02; 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ C _{min} 1,18 (1,13; 1,23) Rilpivirin ↔ C _{max} 0,93 (0,87; 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C _{min} 1,13 (1,04; 1,23)	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Rilpivirin erforderlich.
ANTIRETROVIRALE MITTEL GEGEN HIV – CCR5-REZEPTORANTAGONIST		
Maraviroc	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↔ Tenofoviralfenamid ↔ Maraviroc	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Maraviroc erforderlich.
PFLANZLICHE MITTEL		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkungen nicht untersucht. Erwartung: ↓ Tenofoviralfenamid	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg oral, einmal täglich) Ethinylestradiol (0,025 mg oral, einmal täglich) Tenofoviralfenamid ^c (25 mg oral, einmal täglich)	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C _{min} 1,16 (1,08; 1,24) Norgestrel ↔ C _{max} 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C _{min} 1,11 (1,03; 1,20) Ethinylestradiol ↔ C _{max} 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C _{min} 1,02 (0,93; 1,12)	Es ist keine Dosisanpassung von Vemlidy oder Norgestimat/Ethinylestradiol erforderlich.

a Alle Wechselwirkungsstudien werden an gesunden Probanden durchgeführt.

b Alle Wirkungsgrenzwerte liegen zwischen 70 % – 143 %.

c Studie wurde mit einer Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Fixdosiskombinationstablette durchgeführt.

d Ein empfindliches CYP3A4-Substrat.

e Studie wurde mit einer Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Fixdosiskombinationstablette durchgeführt.

f Studie wurde mit einer Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid Fixdosiskombinationstablette durchgeführt.

g Vorherrschender zirkulierender Nukleosid-Metabolit von Sofosbuvir.

h Studie wurde mit Tenofoviralfenamid 40 mg und Emtricitabin 200 mg durchgeführt.

i Studie wurde mit zusätzlichen 100 mg Voxilaprevir durchgeführt, um eine bei HCV-infizierten Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Falls notwendig kann eine Anwendung von Tenofoviralfenamid während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Tenofoviralfenamid in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde allerdings gezeigt, dass Tenofovir in die Milch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat.

Da ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden kann,

soll Tenofoviralfenamid während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Tenofoviralfenamid auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Tenofoviralfenamid auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vemlidy hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass während der Behandlung

mit Tenofoviralfenamid über Schwindel berichtet wurde.

4.8 Nebenwirkungen**Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil**

Die Beurteilung der Nebenwirkungen basiert auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus 2 kontrollierten Phase-3-Studien (GS-US-320-0108 und GS-US-320-0110; „Studie 108“ bzw. „Studie 110“), in denen 866 HBV-infizierte virämische Patienten mit erhöhten Serum-ALT-Werten einmal täglich 25 mg Tenofoviralfenamid gemäß Doppelblindmethode bis Woche 96 (medianer Dauer der verblindeten Studienmedikament-Exposition 104 Wochen) erhielten, und aus Erfahrungen nach der Markteinführung. Die am häufigsten gemeldeten

Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (12 %), Übelkeit (6 %) und Erschöpfung (6 %). Nach Woche 96 erhielten die Patienten entweder weiterhin ihre ursprüngliche verblindete Behandlung oder unverblindet Tenofoviralfenamid. In *Studie 108* und *Studie 110* wurden Lipidveränderungen in Labortests beobachtet. Von Woche 96 bis Woche 144 wurden in der doppelblinden Phase und in der Untergruppe von Patienten, die eine unverblindete Tenofoviralfenamid-Behandlung erhielten, keine weiteren Nebenwirkungen von Tenofoviralfenamid beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

In einer laufenden doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie (GS-US-320-4018; „*Studie 4018*“) an virologisch supprimierten Patienten, die von Tenofoviridisoproxil auf 25 mg Tenofoviralfenamid (N = 243) umgestellt wurden, wurden Lipidveränderungen in Labortests beobachtet. Es wurden keine weiteren Nebenwirkungen von Tenofoviralfenamid bis Woche 48 beobachtet.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten mit chronischer Hepatitis B mit Tenofoviralfenamid beobachtet (Tabelle 2). Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit, basierend auf der Analyse in Woche 96, gegliedert. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) oder gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Lipidveränderungen in Labortests

In einer gepoolten Analyse der *Studien 108* und *110* wurden in beiden Behandlungsgruppen mediane Veränderungen von Baseline zu Woche 96 der Nüchtern-Lipidparameter beobachtet. Bei der Tenofoviralfenamid-Gruppe wurden Abnahmen des medianen Nüchtern-Gesamtcholesterins und -HDLs sowie Zunahmen des medianen direkten Nüchtern-LDLs und der -Triglyceride beobachtet, während die Tenofoviridisoproxil-Gruppe mediane Verringerungen

in allen Parametern aufwies (siehe Tabelle 6). Bei Patienten, die anfänglich auf Tenofoviralfenamid randomisiert waren und in Woche 96 auf offenes Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, waren die medianen (Q1; Q3) Veränderungen von der doppelblinden Baseline zu Woche 144 wie folgt (mg/dl): Das Gesamtcholesterin war 0 (–16; 18); LDL war 8 (–6; 24); HDL war –5 (–12; 2); die Triglyceride waren 11 (–11; 40); der Gesamtcholesterin-HDL-Quotient war 0,3 (0,0; 0,7). Bei Patienten, die anfänglich auf Tenofoviridisoproxil randomisiert waren und in Woche 96 auf offenes Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, waren die medianen (Q1; Q3) Veränderungen von der doppelblinden Baseline zu Woche 144 wie folgt (mg/dl): Das Gesamtcholesterin war 1 (–17; 20); LDL war 9 (–5; 26); HDL war –8 (–15; –1); die Triglyceride waren 14 (–10; 43); der Gesamtcholesterin-HDL-Quotient war 0,4 (0,0; 1,0).

In der offenen Phase der *Studien 108* und *110*, in denen die Patienten in Woche 96 auf offenes Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, glichen in Woche 144 die Lipidparameter von Patienten, die weiterhin Tenofoviralfenamid erhielten, denen in Woche 96, während bei Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, mediane Zunahmen des nüchtern gemessenen Gesamtcholesterins, direkten LDLs, HDLs und der Triglyceride beobachtet wurden. In der offenen Phase betrug die mediane (Q1; Q3) Veränderung des Gesamtcholesterin-HDL-Quotienten von Woche 96 zu Woche 144 bei Patienten, die weiterhin Tenofoviralfenamid erhielten 0,0 (–0,2; 0,4) und 0,2 (–0,2; 0,6) bei Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden.

In *Studie 4018* wurden in beiden Behandlungsgruppen mediane Veränderungen der Nüchtern-Lipidparameter von Baseline zu Woche 48 beobachtet. In der Gruppe, die von Tenofoviridisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurde, wurden Zunahmen

des nüchtern gemessenen Gesamtcholesterins, LDLs, HDLs und der Triglyceride beobachtet, während die Gruppe, die weiterhin mit Tenofoviridisoproxil behandelt wurde, mediane Verringerungen des nüchtern gemessenen Gesamtcholesterins, HDLs und der Triglyceride und eine minimale mediane Zunahme des LDLs ($p < 0,001$ für die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen bei allen Parametern) aufwies. Die mediane (Q1; Q3) Veränderung von Baseline zu Woche 48 des Gesamtcholesterin-HDL-Quotienten war 0,2 (–0,1; 0,5) in der Tenofoviralfenamid-Gruppe und 0,0 (–0,3; 0,3) in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe ($p < 0,001$ für die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen).

Metabolische Parameter

Während der Therapie können das Körpergewicht und die Blutlipid- und Blutglukosewerte ansteigen.

Weitere besondere Patientengruppen

In einer laufenden offenen Phase-2-Studie (GS-US-320-4035; „*Studie 4035*“) bei virologisch supprimierten Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR nach Cockcroft-Gault-Methode 15 bis 59 ml/min; Teil A, Kohorte 1, N = 78), terminaler Niereninsuffizienz (ESRD, *end stage renal disease*) (eGFR < 15 ml/min) mit Hämodialyse (Teil A, Kohorte 2, N = 15) und/oder mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C beim Screening oder laut Vorgeschichte; Teil B, N = 31), die von einer anderen antiviralen Behandlung auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, wurden bis Woche 24 keine weiteren Nebenwirkungen mit Tenofoviralfenamid festgestellt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung im Falle einer Überdosierung mit Tenofoviralfenamid umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Tenofovir kann durch Hämodialyse mit einem Extraktionskoeffizienten von ungefähr 54 % wirksam entfernt werden. Es ist nicht bekannt, ob Tenofovir durch Peritonealdialyse eliminiert werden kann.

Tabelle 2: Beobachtete Nebenwirkungen unter Tenofoviralfenamid

Systemorganklasse	
Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Erhöhte ALT
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag, Pruritus
Gelegentlich	Angioödem ¹ , Urtikaria ¹
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Erschöpfung

¹ Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung für Tenofoviralfenamid-haltige Arzneimittel gemeldet.

Vemlidy® 25 mg Filmtabletten



5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; Nukleosid- und Nukleotid-Reverse-Transkriptase-Hemmer; ATC-Code: J05AF13.

Wirkmechanismus

Tenofoviralfenamid ist ein Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Tenofoviralfenamid tritt durch passive Diffusion und über die hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1 und OATP1B3 in primäre Hepatozyten ein. Tenofoviralfenamid wird in primären Hepatozyten durch Carboxylesterase 1 zunächst zu Tenofovir hydrolysiert. Intrazelluläres Tenofovir wird anschließend zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofovidiphosphat phosphoryliert. Tenofovidiphosphat hemmt die HBV-Replikation indem es durch die reverse Transkriptase des HBV in die virale DNA eingebaut wird, was zu einem DNA-Kettenabbruch führt.

Tenofovir wirkt spezifisch auf das Hepatitis-B-Virus und das humane Immundefizienzvirus (HIV-1 und HIV-2). Tenofovidiphosphat ist ein schwacher Inhibitor der DNA-Polymerasen von Säugetieren, einschließlich der mitochondrialen DNA-Polymerase γ . Basierend auf mehreren Assays, einschließlich mitochondrialer DNA-Analysen, gibt es keine Belege für eine mitochondriale Toxizität *in vitro*.

Antivirale Aktivität

Die antivirale Aktivität von Tenofoviralfenamid wurde in HepG2-Zellen gegen eine Reihe klinischer HBV-Isolate der Genotypen A-H untersucht. Die EC_{50} -Werte (die mittlere effektive Konzentration) von Tenofoviralfenamid lagen im Bereich von 34,7 bis 134,4 nM, mit einem EC_{50} -Gesamtmittelwert von 86,6 nM. Die CC_{50} (50 % zytotoxische Konzentration) in HepG2-Zellen war > 44.400 nM.

Resistenz

Bei Patienten, die mit Tenofoviralfenamid behandelt wurden, wurde eine Sequenzanalyse an gepaarten HBV-Isolaten zur Baseline und während der Behandlung bei denjenigen Patienten durchgeführt, die entweder einen virologischen Durchbruch hatten (2 aufeinanderfolgende Visiten mit HBV-DNA ≥ 69 I.E./ml nach vorher < 69 I.E./ml, oder Anstieg der HBV-DNA um mindestens 1,0 $\log_{10}$ über dem niedrigsten gemessenen

Wert) oder Patienten mit HBV-DNA ≥ 69 I.E./ml in Woche 48 oder Woche 96 oder bei einem frühen Abbruch in oder nach Woche 24.

In einer gepoolten Analyse von Patienten, die in Woche 48 (N = 20) und Woche 96 (N = 72) mit Tenofoviralfenamid in *Studie 108* und *Studie 110* behandelt wurden, wurden in diesen Isolaten (Genotyp- und Phänotyp-Analysen) keine Aminosäuresubstitutionen festgestellt, die mit einer Resistenz gegen Tenofoviralfenamid assoziiert waren.

Bei virologisch supprimierten Patienten, die in *Studie 4018* von Tenofovidisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, zeigte sich bei keinem Patienten während der Behandlung ein virologischer „Blip“ (eine Visite mit HBV-DNA ≥ 69 I.E./ml), ein virologischer Durchbruch oder eine persistierende Virämie und es kamen in den 48 Wochen der Behandlung mit Tenofoviralfenamid 0 von 243 (0,0 %) Patienten für die Resistenzanalyse in Frage.

Kreuzresistenz

Die antivirale Wirkung von Tenofoviralfenamid wurde in einer Reihe von Isolaten mit nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor Mutationen in HepG2-Zellen untersucht. HBV-Isolate, die rtV173L-, rtL180M- und rtM204V/I-Substitutionen exprimieren und die mit einer Resistenz gegen Lamivudin assoziiert sind, blieben empfindlich gegenüber Tenofoviralfenamid (< 2-fache Veränderung in der EC_{50}). HBV-Isolate, die rtL180M-, rtM204V- mit rtT184G-, rtS202G- oder rtM250V-Substitutionen exprimieren und die mit Resistenz gegen Entecavir assoziiert sind, blieben empfindlich gegenüber Tenofoviralfenamid. HBV-Isolate, die rtA181T-, rtA181V-, oder rtN236T-Einzelsubstitutionen exprimieren, die mit Resistenz gegen Adefovir assoziiert sind, blieben empfindlich gegenüber Tenofoviralfenamid. Jedoch zeigte das HBV-Isolat, das rtA181V zusammen mit rtN236T exprimierte, eine verringerte Empfindlichkeit gegen Tenofoviralfenamid (3,7-fache Veränderung der EC_{50}). Die klinische Relevanz dieser Substitutionen ist nicht bekannt.

Klinische Daten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tenofoviralfenamid bei Patienten mit chronischer Hepatitis B basieren auf 48- und 96-Wochen-Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien, *Studie 108* und *Studie 110*. Die Sicherheit von Tenofoviralfenamid wird zusätzlich durch die gepoolten Daten von Patienten in den *Studien 108* und *110* unterstützt, die

von Woche 96 bis Woche 144 weiterhin die verblindete Behandlung erhielten sowie von den Patienten aus der offenen Phase der *Studien 108* und *110* von Woche 96 bis Woche 144 (N = 360 erhielten weiterhin Tenofoviralfenamid; N = 180 wurden in Woche 96 von Tenofovidisoproxil auf Tenofoviralfenamid umgestellt).

In *Studie 108* wurden HBeAg-negative therapienaive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Leberfunktion in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und mit Tenofoviralfenamid (25 mg, N = 285) einmal täglich oder mit Tenofovidisoproxil (245 mg, N = 140) einmal täglich behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 46 Jahren, 61 % waren männlich, 72 % waren asiatischer Herkunft, 25 % waren Weiße und 2 % (8 Patienten) waren Farbige. 24 %, 38 % bzw. 31 % hatten den HBV-Genotyp B, C oder D. 21 % waren vorbehandelt (vorherige Behandlung mit oralen antiviralen Arzneimitteln, einschließlich Entecavir (N = 41), Lamivudin (N = 42), Tenofovidisoproxil (N = 21) oder Sonstige (N = 18)). Zur Baseline lag die mittlere Plasma-HBV-DNA bei 5,8 $\log_{10}$ I.E./ml, die mittlere Serum-ALT bei 94 U/l und 9 % der Patienten wiesen laut Anamnese eine Zirrhose auf.

In *Studie 110* wurden HBeAg-positive therapienaive und vorbehandelte Patienten mit kompensierter Leberfunktion in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und mit Tenofoviralfenamid (25 mg, N = 581) einmal täglich oder mit Tenofovidisoproxil (245 mg, N = 292) einmal täglich behandelt. Das Durchschnittsalter lag bei 38 Jahren, 64 % waren männlich, 82 % waren asiatischer Herkunft, 17 % waren Weiße und < 1 % (5 Patienten) waren Farbige. 17 %, 52 % bzw. 23 % hatten den HBV-Genotyp B, C oder D. 26 % waren vorbehandelt (vorherige Behandlung mit oralen antiviralen Arzneimitteln, einschließlich Adefovir (N = 42), Entecavir (N = 117), Lamivudin (N = 84), Telbivudin (N = 25), Tenofovidisoproxil (N = 70) oder Sonstige (N = 17)). Zur Baseline lag die mittlere Plasma-HBV-DNA bei 7,6 $\log_{10}$ I.E./ml, die mittlere Serum-ALT bei 120 U/l und 7 % der Patienten wiesen laut Anamnese eine Zirrhose auf.

In beiden Studien war der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit der Anteil Patienten mit Plasma-HBV-DNA-Werten unter 29 I.E./ml in Woche 48. Mit dem Erreichen einer HBV-DNA unter 29 I.E./ml war Tenofoviralfenamid Tenofovidisoproxil nicht unterlegen. Die Behandlungsergebnisse von *Studie 108* und *Studie 110* bis Woche 48 sind in Tabelle 3 und 4 aufgeführt.

Tabelle 3: Parameter der HBV-DNA-Wirksamkeit zu Woche 48^a

	Studie 108 (HBeAg-negativ)		Studie 110 (HBeAg-positiv)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV-DNA < 29 I.E./ml	94 %	93 %	64 %	67 %
Behandlungsunterschied ^b	1,8 % (95 % CI = -3,6 % bis 7,2 %)		-3,6 % (95 % CI = -9,8 % bis 2,6 %)	
HBV-DNA $\geq$ 29 I.E./ml	2 %	3 %	31 %	30 %
HBV-DNA bei Baseline				
< 7 $\log_{10}$ I.E./ml	96 % (221/230)	92 % (107/116)	n.z.	n.z.
$\geq$ 7 $\log_{10}$ I.E./ml	85 % (47/55)	96 % (23/24)		

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 3

	Studie 108 (HBeAg-negativ)		Studie 110 (HBeAg-positiv)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV-DNA bei Baseline				
< 8 log ₁₀ I.E./ml	n. z.	n. z.	82 % (254/309)	82 % (123/150)
≥ 8 log ₁₀ I.E./ml			43 % (117/272)	51 % (72/142)
Nukleosid-naiv ^c	94 % (212/225)	93 % (102/110)	68 % (302/444)	70 % (156/223)
Nukleosid-erfahren	93 % (56/60)	93 % (28/30)	50 % (69/137)	57 % (39/69)
Keine virologischen Daten bis Woche 48	4 %	4 %	5 %	3 %
Studienmedikation wegen mangelnder Wirksamkeit abgesetzt	0	0	< 1 %	0
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt	1 %	1 %	1 %	1 %
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt ^d	2 %	3 %	3 %	2 %
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	< 1 %	1 %	< 1 %	0

n. z. = nicht zutreffend

TDF = Tenofoviridisoproxil

TAF = Tenofovirafenamid

a Fehlende Werte wurden als Versagen gewertet.

b Angepasst an die Plasma-HBV-DNA-Kategorien zur Baseline und an die Stratifizierung nach oralem antiviralen Behandlungsstatus.

c Therapienaive Studienteilnehmer erhielten über einen Zeitraum < 12 Wochen eine orale antivirale Behandlung mit einem beliebigen Nukleosid- oder Nukleotidanalogen, einschließlich Tenofoviridisoproxil oder Tenofovirafenamid.

d Beinhaltet Patienten, die aus anderen Gründen als einem unerwünschten Ereignis (UE), Tod oder ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit abgebrochen haben, wie z. B. Rücknahme der Einverständniserklärung, für die Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

Tabelle 4: Zusätzliche Wirksamkeitsparameter zu Woche 48^a

	Studie 108 (HBeAg-negativ)		Studie 110 (HBeAg-positiv)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
ALT (Alanin-Aminotransferase)				
Normalisierte ALT-Werte (Zentrallabor) ^b	83 %	75 %	72 %	67 %
Normalisierte ALT-Werte (AASLD) ^c	50 %	32 %	45 %	36 %
Serologie				
HBeAg-Verlust/ Serokonversion ^d	n. z.	n. z.	14 % / 10 %	12 % / 8 %
HBsAg-Verlust/ Serokonversion	0 / 0	0 / 0	1 % / 1 %	< 1 % / 0

n. z. = nicht zutreffend

TDF = Tenofoviridisoproxil

TAF = Tenofovirafenamid

a Fehlende Werte wurden als Versagen gewertet.

b Die zur Analyse der ALT-Normalisierung herangezogene Population umfasste nur Patienten mit ALT über der oberen Normgrenze (ONG) des vom Zentrallabor vorgegebenen Bereichs zur Baseline. Die ONG des Zentrallabors für ALT beträgt ≤ 43 U/l bei Männern im Alter von 18 bis < 69 Jahren und ≤ 35 U/l bei Männern ≥ 69 Jahre; ≤ 34 U/l bei Frauen im Alter von 18 bis < 69 Jahren und ≤ 32 U/l bei Frauen ≥ 69 Jahre.

c Die zur Analyse der ALT-Normalisierung herangezogene Population umfasste nur Patienten mit ALT über der oberen Normgrenze (ONG) der Kriterien der 2016 American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) (> 30 U/l für Männer und > 19 U/l für Frauen) zur Baseline.

d Die Population, die zur serologischen Analyse herangezogen wurde, umfasste ausschließlich Patienten, die Antigen (HBeAg)-positiv und Antikörper (HBeAb)-negativ waren oder bei denen die Daten zur Baseline fehlten.

Erfahrung aus Studie 108 und Studie 110 über 48 Wochen hinaus

Bis Woche 96 blieben die Virussuppression und das biochemische und serologische Ansprechen unter fortgeführter Behandlung mit Tenofovirafenamid konstant (siehe Tabelle 5).

Veränderungen der Werte der Knochendichtemessung in Studie 108 und Studie 110

In beiden Studien ging Tenofovirafenamid mit einem geringeren mittleren prozentualen Rückgang der Knochendichte (gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie

[DXA] an der Hüfte und der Lendenwirbelsäule) als Tenofoviridisoproxil nach 96 Behandlungswochen einher.

Bei den Patienten, die über Woche 96 hinaus weiterhin die verblindete Behandlung erhielten, war die mittlere prozentuale Veränderung der Knochendichte in jeder Gruppe in Woche 144 ähnlich wie in Woche 96. In der offenen Phase beider Studien betrug die mittlere prozentuale Veränderung der Knochendichte von Woche 96 bis Woche 144 bei den Patienten, die weiterhin mit Tenofovirafenamid behandelt wurden, +0,4 % an der Lendenwirbelsäule

und -0,3 % an der Hüfte (gesamt), im Vergleich zu +2,0 % an der Lendenwirbelsäule und +0,9 % an der Hüfte (gesamt) bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxil auf Tenofovirafenamid umgestellt wurden.

Veränderungen der Werte der Nierenfunktion in Studie 108 und Studie 110

In beiden Studien ging die Behandlung mit Tenofovirafenamid mit geringeren Veränderungen der renalen Sicherheitsparameter einher (geringere mediane Reduktion der geschätzten CrCl nach Cockcroft-Gault und geringere prozentuale mediane Zunahme des Retinol-bindenden Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin und des Urin-Beta-2-Mikroglobulin/Kreatinin-Quotienten), im Vergleich zu Tenofoviridisoproxil nach 96 Behandlungswochen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei den Patienten, die über Woche 96 hinaus in den Studien 108 und 110 weiterhin die verblindete Behandlung erhielten, waren in jeder Gruppe die Änderungen der renalen Laborparameter in Woche 144 ähnlich wie in Woche 96 im Vergleich zur Baseline. In der unverblindeten Phase der Studien 108 und 110 betrug die mittlere (SD) Änderung im Serumkreatinin von Woche 96 bis Woche 144 +0,002 (0,0924) mg/dl bei den Patienten, die weiterhin Tenofovirafenamid erhielten, gegenüber -0,018 (0,0691) mg/dl bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxil auf Tenofovirafenamid umgestellt wurden. In der unverblindeten Phase betrug die mediane Änderung der eGFR von Woche 96 bis Woche 144 -1,2 ml/min bei den Patienten, die weiterhin mit Tenofovirafenamid behandelt wurden, im Vergleich zu +4,2 ml/min bei den Patienten, die in Woche 96 von Tenofoviridisoproxil auf Tenofovirafenamid umgestellt wurden.

Vemlidy® 25 mg Filmtabletten



Lipidveränderungen in Labortests in Studie 108 und Studie 110

Für Patienten, die in Woche 96 auf offenes Tenofoviralfenamid umgestellt wurden, sind die Veränderungen von der doppelblinden Baseline für Patienten, die anfäng-

lich auf Tenofoviralfenamid und Tenofovir-disoproxil randomisiert wurden, in Woche 96 und Woche 144 für Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride und den Gesamtcholesterin-HDL-Quotienten in Tabelle 6 dargestellt.

Virologisch supprimierte erwachsene Patienten in Studie 4018

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tenofoviralfenamid bei virologisch supprimierten Erwachsenen mit chronischer Hepatitis B basiert auf 48-Wochen-Daten aus einer

Tabelle 5: HBV-DNA und weitere Parameter der Wirksamkeit in Woche 96^a

	Studie 108 (HBeAg-negativ)		Studie 110 (HBeAg-positiv)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
HBV-DNA < 29 I.E./ml	90 %	91 %	73 %	75 %
HBV-DNA bei Baseline				
< 7 log ₁₀ I.E./ml	90 % (207/230)	91 % (105/116)	n. z.	n. z.
≥ 7 log ₁₀ I.E./ml	91 % (50/55)	92 % (22/24)		
HBV-DNA bei Baseline				
< 8 log ₁₀ I.E./ml	n. z.	n. z.	84 % (260/309)	81 % (121/150)
≥ 8 log ₁₀ I.E./ml			60 % (163/272)	68 % (97/142)
Nukleosid-naiv ^b	90 % (203/225)	92 % (101/110)	75 % (331/444)	75 % (168/223)
Nukleosid-erfahren	90 % (54/60)	87 % (26/30)	67 % (92/137)	72 % (50/69)
ALT				
Normalisierte ALT (Zentrallabor) ^c	81 %	71 %	75 %	68 %
Normalisierte ALT (AASLD) ^d	50 %	40 %	52 %	42 %
Serologie				
HBeAg-Verlust/ Serokonversion ^e	n. z.	n. z.	22 % / 18 %	18 % / 12 %
HBsAg-Verlust/Serokonversion	< 1 % / < 1 %	0 / 0	1 % / 1 %	1 % / 0

n. z. = nicht zutreffend

TDF = Tenofoviridisoproxil

TAF = Tenofoviralfenamid

a. Fehlende Werte wurden als Versagen gewertet.

b. Therapienaive Studienteilnehmer erhielten über einen Zeitraum < 12 Wochen eine orale antivirale Behandlung mit einem beliebigen Nukleosid- oder Nukleotidanalogen, einschließlich Tenofoviridisoproxil oder Tenofoviralfenamid.

c. Die zur Analyse der ALT-Normalisierung herangezogene Population umfasste nur Patienten mit ALT über der ONG des vom Zentrallabor vorgegebenen Bereichs zur Baseline. Die ONG des Zentrallabors für ALT beträgt ≤ 43 U/l bei Männern im Alter von 18 bis < 69 Jahren und ≤ 35 U/l bei Männern ≥ 69 Jahre; ≤ 34 U/l bei Frauen im Alter von 18 bis < 69 Jahren und ≤ 32 U/l bei Frauen ≥ 69 Jahre.

d. Die zur Analyse der ALT-Normalisierung herangezogene Population umfasste nur Patienten mit ALT über der oberen Normgrenze (ONG) der AASLD-Kriterien 2016 (> 30 U/l für Männer und > 19 U/l für Frauen) zur Baseline.

e. Die für die serologische Analyse herangezogene Population umfasste ausschließlich Patienten, die Antigen (HBeAg)-positiv und Antikörper (HBeAb)-negativ waren oder bei denen die Daten zur Baseline fehlten.

Tabelle 6: Mediane Lipidveränderungen in Labortests von der doppelblinden Baseline in Woche 96 und 144 bei Patienten, die in Woche 96 auf offenes Tenofoviralfenamid umgestellt wurden

	TAF-TAF (N = 360)		
	Doppelblinde Baseline	Woche 96	Woche 144
	Median (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung (Q1; Q3) (mg/dl)
Gesamtcholesterin (nüchtern)	185 (166; 210)	0 (-18; 17)	0 (-16; 18)
HDL-Cholesterin (nüchtern)	59 (49; 72)	-5 (-12; 1) ^a	-5 (-12; 2) ^b
LDL-Cholesterin (nüchtern)	113 (95; 137)	6 (-8; 21) ^a	8 (-6; 24) ^b
Triglyceride (nüchtern)	87 (67; 122)	8 (-12; 28) ^a	11 (-11; 40) ^b
Gesamtcholesterin-HDL-Quotient	3,1 (2,6; 3,9)	0,2 (0,0; 0,6) ^a	0,3 (0,0; 0,7) ^b
	TDF-TAF (N = 180)		
	Doppelblinde Baseline	Woche 96	Woche 144
	Median (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung (Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung (Q1; Q3) (mg/dl)
Gesamtcholesterin (nüchtern)	189 (163; 215)	-23 (-40; -1) ^a	1 (-17; 20)
HDL-Cholesterin (nüchtern)	61 (49; 72)	-12 (-19; -3) ^a	-8 (-15; -1) ^b
LDL-Cholesterin (nüchtern)	120 (95; 140)	-7 (-25; 8) ^a	9 (-5; 26) ^b
Triglyceride (nüchtern)	89 (69; 114)	-11 (-31; 11) ^a	14 (-10; 43) ^b
Gesamtcholesterin-HDL-Quotient	3,1 (2,5; 3,7)	0,2 (-0,1; 0,7) ^a	0,4 (0,0; 1,0) ^b

TDF = Tenofoviridisoproxil

TAF = Tenofoviralfenamid

a. Der P-Wert wurde für die Veränderung von der doppelblinden Baseline in Woche 96 anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests berechnet und war statistisch signifikant (p < 0,001).

b. Der P-Wert wurde für die Veränderung von der doppelblinden Baseline in Woche 144 anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests berechnet und war statistisch signifikant (p < 0,001).

laufenden randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie, *Studie 4018*.

In *Studie 4018* wurden virologisch suppressierte Erwachsene mit chronischer Hepatitis B (N = 488) eingeschlossen, die zuvor mindestens 12 Monate lang einmal täglich 245 mg Tenofoviridisoproxil erhielten, wobei die HBV-DNA laut lokaler Laboruntersuchung mindestens 12 Wochen vor dem Screening < der unteren Bestimmungsgrenze (LLOQ, *lower limit of quantification*) und die HBV-DNA beim Screening bei < 20 I.E./ml lag. Die Patienten wurden nach HBeAg-Status (HBeAg-positiv oder HBeAg-negativ) und Alter (≥ 50 oder < 50 Jahre) stratifiziert und im Verhältnis 1:1 randomisiert, um auf 25 mg Tenofoviralfenamid umgestellt zu werden (N = 243) oder weiterhin 245 mg Tenofoviridisoproxil einmal täglich zu erhalten (N = 245). Das Durchschnittsalter betrug 51 Jahre (22 % waren ≥ 60 Jahre alt), 71 % waren Männer, 82 % waren Asiaten, 14 % waren Weiße und 68 % waren HBeAg-negativ. Bei Baseline betrug die mediane Dauer der bisherigen Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 220 und 224 Wochen in den Tenofoviralfenamid- bzw. Tenofoviridisoproxil-Gruppen. Die vorherige Behandlung mit Virostatika beinhaltete auch Interferon (N = 63), Lamivudin (N = 191), Adefovirdipivoxil (N = 185), Entecavir (N = 99), Telbivudin (N = 48) oder andere (N = 23). Bei Baseline war der mittlere Serum-ALT-Wert 27 U/l, die mediane eGFR nach Cockcroft-Gault war 90,5 ml/min; 16 % der Patienten hatten eine Zirrhose in der Vorgeschichte.

Der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit war der Anteil der Patienten mit HBV-DNA-Plasmaspiegeln von ≥ 20 I.E./ml in Woche 48 (gemäß dem modifizierten Snapshot-Algorithmus der US Arzneimittelbehörde FDA). Zusätzliche Endpunkte zur Wirksamkeit waren der Anteil der Patienten mit HBV-DNA-Spiegeln < 20 I.E./ml, normale ALT-Werte und ALT-Normalisierung, HbsAg-Verlust und Serokonversion sowie HBeAg-Verlust und Serokonversion. Tenofoviralfenamid war bei den Patienten mit HBV-DNA ≥ 20 I.E./ml in Woche 48 im Vergleich zu Tenofoviridisoproxil nicht unterlegen, gemäß dem modifizierten Snapshot-Algorithmus der US Arzneimittelbehörde FDA. Die Behandlungsergebnisse (weder die Werte der HBV-DNA < 20 I.E./ml wurden als Versagen gewertet) in Woche 48 waren zwischen den Behandlungsgruppen in allen Untergruppen nach Alter, Geschlecht, Rasse, Baseline-HBeAg-Status und ALT-Werten ähnlich. Die Behandlungsergebnisse der *Studie 4018* in Woche 48 sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 dargestellt.

Veränderungen der Knochendichte in Studie 4018

Die mittels DXA bestimmte mittlere prozentuale Veränderung der BMD von Baseline zu Woche 48 betrug + 1,7 % unter Tenofoviralfenamid im Vergleich zu -0,1 % unter Tenofoviridisoproxil an der Lendenwirbelsäule und + 0,7 % im Vergleich zu -0,5 % an der Hüfte (gesamt). 4 % der Patienten unter Tenofoviralfenamid und 17 % der Patienten unter Tenofoviridisoproxil wiesen in Woche 48 einen Rückgang der BMD von über 3 % an der Lendenwirbelsäule auf.

Tabelle 7: HBV-DNA Wirksamkeitsparameter in Woche 48^{a,b}

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)
HBV-DNA ≥ 20 I.E./ml^{b,c}	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Behandlungsdifferenz ^d	0,0 % (95 % CI = -1,9 % bis 2,0 %)	
HBV-DNA < 20 I.E./ml	234 (96,3 %)	236 (96,3 %)
Behandlungsdifferenz ^d	0,0 % (95 % CI = -3,7 % bis 3,7 %)	
Keine virologischen Daten bis Woche 48	8 (3,3 %)	8 (3,3 %)
Studienmedikation wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod abgesetzt und letzte verfügbare HBV-DNA < 20 I.E./ml	2 (0,8 %)	0
Studienmedikation aus anderen Gründen abgesetzt ^e und letzte verfügbare HBV-DNA < 20 I.E./ml	6 (2,5 %)	8 (3,3 %)
Keine Daten aus dem Zeitfenster, aber weiter unter Studienmedikation	0	0

TDF = Tenofoviridisoproxil

TAF = Tenofoviralfenamid

a. Das Zeitfenster der Woche 48 lag zwischen Tag 295 und 378 (einschließlich).

b. Gemäß dem modifizierten Snapshot-Algorithmus der US Arzneimittelbehörde FDA.

c. Kein Patient hat die Behandlung aufgrund fehlender Wirksamkeit abgebrochen.

d. Angepasst an die Baseline-Altersgruppen (< 50, ≥ 50 Jahre) und an die Stratifizierung nach Baseline-HBeAg-Status.

e. Beinhaltet Patienten, die aus anderen Gründen als einem unerwünschten Ereignis (UE), Tod oder fehlender Wirksamkeit abgebrochen haben, wie z. B. Rücknahme der Einverständniserklärung, für die Nachbeobachtung nicht verfügbar usw.

Tabelle 8: Zusätzliche Wirksamkeitsparameter in Woche 48^a

	TAF (N = 243)	TDF (N = 245)
ALT		
Normale ALT (Zentrallabor)	89 %	85 %
Normale ALT (AASLD)	79 %	75 %
Normalisierte ALT (Zentrallabor) ^{b,c}	50 %	37 %
Normalisierte ALT (AASLD) ^{d,e}	50 %	26 %
Serologie		
HBeAg-Verlust/Serokonversion ^f	8 % / 3 %	6 % / 0
HBsAg-Verlust/Serokonversion	0 / 0	2 % / 0

TDF = Tenofoviridisoproxil

TAF = Tenofoviralfenamid

a. Fehlende Werte wurden als Versagen gewertet.

b. Die zur Analyse der ALT-Normalisierung ausgewertete Population umfasste nur Patienten mit ALT über der oberen Normgrenze (ONG) des vom Zentrallabor vorgegebenen Bereichs (> 43 U/l bei Männern von 18 bis < 69 Jahren und > 35 U/l bei Männern ≥ 69 Jahre; > 34 U/l bei Frauen von 18 bis < 69 Jahren und > 32 U/l bei Frauen ≥ 69 Jahre) bei Baseline.

c. Anteil der Patienten in Woche 48: TAF, 16/32; TDF, 7/19.

d. Die zur Analyse der ALT-Normalisierung ausgewertete Population umfasste nur Patienten mit ALT über der oberen Normgrenze (ONG) der Kriterien der 2018 American Association of the Study of Liver Diseases (AASLD) (35 U/l bei Männern und 25 U/l bei Frauen) bei Baseline.

e. Anteil der Patienten in Woche 48: TAF, 26/52; TDF, 14/53.

f. Die für die serologische Analyse ausgewertete Population umfasste ausschließlich Patienten, die Antigen (HBeAg)-positiv und Antikörper (HBeAb)-negativ waren oder bei denen die Daten zur Baseline fehlten.

2 % der Patienten unter Tenofoviralfenamid und 12 % der Patienten unter Tenofoviridisoproxil wiesen in Woche 48 einen Rückgang der BMD von über 3 % an der Hüfte (gesamt) auf.

Veränderungen der Nieren-Laborwerte in Studie 4018

Die mediane Veränderung der eGFR nach der Cockcroft-Gault-Methode von Baseline zu Woche 48 war + 0,9 ml pro Minute in der Tenofoviralfenamid-Gruppe und -2,7 ml pro Minute bei den Patienten, die Tenofovir-

disoproxil erhielten. In Woche 48 trat eine mediane Zunahme des Serumkreatinins gegenüber der Baseline bei Patienten auf, die auf die weitere Behandlung mit Tenofoviridisoproxil (0,02 mg/dl) randomisiert waren, im Vergleich zu keiner medianen Veränderung gegenüber der Baseline bei den Patienten, die auf Tenofoviralfenamid (0,00 mg/dl) umgestellt worden waren. Darüber hinaus wurden in Woche 48 in der Tenofoviralfenamid-Gruppe eine mediane prozentuale Abnahme des Retinol-bindenden Protein/Kreatinin-Quotienten im Urin

Vemlidy® 25 mg Filmtabletten



und des Urin-Beta-2-Mikroglobulin/Kreatinin-Quotienten gegenüber der Baseline beobachtet, im Vergleich zu einer medianen prozentualen Zunahme gegenüber der Baseline in der Tenofoviridisoproxil-Gruppe für diese beiden renalen Parameter.

Lipidveränderungen in Labortests in Studie 4018

Die Veränderungen von Baseline zu Woche 48 des Gesamtcholesterins, HDL-Cholesterins, LDL-Cholesterins, der Triglyceride und des Gesamtcholesterin-HDL-Quotienten bei Patienten, die mit Tenofoviralfenamid und Tenofoviridisoproxil behandelt wurden, sind in Tabelle 9 dargestellt.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung Studie 4035

Studie 4035 ist eine laufende offene klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung von einer anderen antiviralen Behandlung auf Tenofoviralfenamid bei virologisch supprimierten Patienten mit chronischer HBV-Infektion. Teil A der Studie schließt Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR nach Cockcroft-Gault-Methode zwischen 15 und 59 ml/min; Kohorte 1, N = 78) oder ESRD (eGFR nach Cockcroft-Gault-Methode < 15 ml/min) mit Hämodialyse (Kohorte 2, N = 15) ein. Teil B der Studie schließt Patienten (N = 31) mit mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C beim Screening oder ein CPT-Score ≥ 7 in der Vorgeschichte mit einem CPT-Score ≤ 12 beim Screening) ein. Die finalen klinischen und Laborergebnisse werden nach Abschluss der Studie in Woche 96 veröffentlicht.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vemlidy eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in Behandlung der chronischen Hepatitis B gewährt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung von Tenofoviralfenamid auf nüchternen Magen bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B wurde der Spitzen-Plasmaspiegel von Tenofoviralfenamid etwa 0,48 Stunden nach der Einnahme gemessen. Gemäß populationspharmakokinetischer Analysen in Phase 3 Studien bei Patienten mit chronischer Hepatitis B betrugen die Mittelwerte der AUC₀₋₂₄ im Steady State für Tenofoviralfenamid (N = 698) und Tenofovir (N = 856) 0,22 µg·h/ml bzw. 0,32 µg·h/ml. Die C_{max} im Steady State für Tenofoviralfenamid und Tenofovir betrug 0,18 bzw. 0,02 µg/ml. Im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand führte die Anwendung einer Einzeldosis Tenofoviralfenamid mit einer stark fettreichen Mahlzeit zu einem Anstieg der Tenofoviralfenamid-Exposition um 65 %.

Tabelle 9: Mediane Lipidveränderungen in Labortests in Woche 48

	TAF (N = 243)		TDF (N = 245)	
	Baseline	Woche 48	Baseline	Woche 48
	(Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung ^a (Q1; Q3) (mg/dl)	(Q1; Q3) (mg/dl)	Mediane Veränderung ^a (Q1; Q3) (mg/dl)
Gesamtcholesterin (nüchtern)	166 (147; 189)	19 (6; 33)	169 (147; 188)	-4 (-16; 8)
HDL-Cholesterin (nüchtern)	48 (41; 56)	3 (-1; 8)	48 (40; 57)	-1 (-5; 2)
LDL-Cholesterin (nüchtern)	102 (87; 123)	16 (5; 27)	103 (87; 120)	1 (-8; 12)
Triglyceride (nüchtern)	90 (66; 128)	16 (-3; 44)	89 (68; 126)	-2 (-22; 18)
Gesamtcholesterin-HDL-Quotient	3,4 (2,9; 4,2)	0,2 (-0,1; 0,5)	3,4 (2,9; 4,2)	0,0 (-0,3; 0,3)

TDF = Tenofoviridisoproxil

TAF = Tenofoviralfenamid

a. Der P-Wert wurde für die Differenz zwischen den TAF- und TDF-Gruppen anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests berechnet und war statistisch signifikant ($p < 0,001$) für mediane Veränderungen (Q1; Q3) des Gesamtcholesterins, HDL-Cholesterins, LDL-Cholesterins, der Triglyceride und des Gesamtcholesterin-HDL-Quotienten gegenüber der Baseline.

Verteilung

Die Bindung von Tenofoviralfenamid an humane Plasmaproteine lag bei Proben aus klinischen Studien bei etwa 80 %. Die Bindung von Tenofovir an humane Plasmaproteine liegt bei unter 0,7 % und ist im Bereich 0,01–25 µg/ml konzentrationsunabhängig.

Biotransformation

Die Metabolisierung ist ein wichtiger Eliminationsweg für Tenofoviralfenamid beim Menschen und macht > 80 % einer oralen Dosis aus. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tenofoviralfenamid durch Carboxylesterase-1 in Hepatozyten, und durch Cathepsin A in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) und Makrophagen zu Tenofovir (Hauptmetabolit) metabolisiert wird. *In vivo* wird Tenofoviralfenamid intrazellulär zu Tenofovir (Hauptmetabolit) hydrolysiert, das dann zum aktiven Metaboliten Tenofoviridiphosphat phosphoryliert wird.

In vitro wird Tenofoviralfenamid nicht durch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 metabolisiert. Tenofoviralfenamid wird geringfügig durch CYP3A4 metabolisiert.

Elimination

Die renale Exkretion von unverändertem Tenofoviralfenamid ist ein Nebenabbaupfad mit < 1 % Ausscheidung über den Urin. Tenofoviralfenamid wird hauptsächlich nach Verstoffwechslung zu Tenofovir eliminiert. Tenofoviralfenamid und Tenofovir haben eine mediane Plasma-Halbwertszeit von 0,51 und 32,37 Stunden. Die Elimination von Tenofovir aus dem Körper erfolgt über die Nieren sowohl durch glomeruläre Filtration als auch aktive tubuläre Sekretion.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Tenofoviralfenamid-Exposition ist im Dosisbereich von 8 bis 125 mg proportional zur Dosis.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik aufgrund des Alters oder der ethnischen Zugehörigkeit festgestellt. Die Unterschiede in der Pharmakokinetik aufgrund des Geschlechts wurden nicht als klinisch bedeutsam betrachtet.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind die Gesamtplasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid und Tenofovir niedriger als bei Probanden mit normaler Leberfunktion. Nach Korrektur der Proteinbindung sind die ungebundenen (freien) Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid bei schwerer Leberfunktionsstörung und bei normaler Leberfunktion ähnlich.

Nierenfunktionsstörung

In Studien zu Tenofoviralfenamid wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid und Tenofovir zwischen gesunden Probanden und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte CrCl > 15 aber < 30 ml/min) festgestellt (Tabelle 10).

Die Exposition von Tenofovir war bei chronischen Hämodialysepatienten mit ESRD (geschätzte Kreatinin-Clearance < 15 ml/min), die Tenofoviralfenamid (N = 5) erhielten, deutlich höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Tabelle 10). Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid bei chronischen Hämodialysepatienten mit ESRD im Vergleich zu denen mit normaler Nierenfunktion beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Tenofoviralfenamid und Tenofovir wurde bei HIV-1-infizierten therapie-naiven Jugendlichen untersucht, die Tenofoviralfenamid (10 mg) zusammen mit Elvitegravir, Cobiciclat und

Tabelle 10: Pharmakokinetik von Tenofoviralafenamid und seinem Metaboliten Tenofovir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion

Geschätzte Kreatinin-Clearance ^a	AUC (µg·h pro ml) Mittelwert (CV%)		
	Normale Nierenfunktion ≥ 90 ml pro Minute (N = 13) ^b	Schwere Nierenfunktionsstörung 15–29 ml pro Minute (N = 14) ^b	ESRD mit Hämodialyse < 15 ml pro Minute (N = 5) ^c
Tenofoviralafenamid	0,27 (49,2) ^d	0,51 (47,3) ^d	0,30 (26,7) ^e
Tenofovir	0,34 (27,2) ^d	2,07 (47,1) ^d	18,8 (30,4) ^f

CV = Variationskoeffizient

a. Nach Cockcroft-Gault-Methode.

b. PK untersucht nach einer Einzeldosis TAF 25 mg bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung in Studie GS-US-120-0108.

c. PK untersucht vor Hämodialyse nach Mehrfachdosierung von TAF 25 mg bei 5 HBV-infizierten Patienten in Studie GS-US-320-4035. Diese Patienten hatten zur Baseline eine mediane eGFR nach Cockcroft-Gault von 7,2 ml/min (Bereich: 4,8 bis 12,0).

d. AUC_{inf}.e. AUC_{last}.f. AUC_{tau}.

Emtricitabin als Fixdosiskombinationstablette (E/C/F/TAF; Genvoya) erhielten. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Tenofoviralafenamid oder Tenofovir zwischen jugendlichen und erwachsenen HIV-1-infizierten Studienteilnehmern beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien bei Ratten und Hunden erwiesen sich Knochen und Nieren als primäre Zielorgane für Toxizität. Knochentoxizität wurde in Form von verringerter Knochendichte (BMD, *bone marrow density*) bei Ratten und Hunden festgestellt; die Tenofovir-Expositionen lagen hierbei mindestens um das 4-Fache höher als nach Einnahme von Tenofoviralafenamid zu erwarten ist. Bei einer Tenofoviralafenamid- bzw. Tenofovir-Exposition von ungefähr dem 4- bzw. 17-Fachen der erwarteten Expositionen nach einer Verabreichung von Tenofoviralafenamid trat in Augen von Hunden eine minimale Infiltration von Histiozyten auf.

Tenofoviralafenamid zeigte in konventionellen Genotoxizitätsversuchen keine mutagene oder klastogene Aktivität.

Da Ratten und Mäuse nach der Gabe von Tenofoviralafenamid eine geringere Tenofovir-Exposition aufweisen als bei Tenofovir-disoproxil, beschränkten sich die Karzinogenitätsstudien sowie eine peri-/postnatale Studie an Ratten lediglich auf Tenofovir-disoproxil. Basierend auf konventionellen Studien mit Tenofovir-disoproxil (als Fumarat) zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Tenofovir-disoproxil (als Fumarat) oder Tenofoviralafenamid lassen die Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen zeigten keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, die Fertilitäts-, Schwangerschafts- oder fetalen Parameter. Allerdings waren in einer peri-/postnatalen Studie mit Tenofovir-disoproxil in maternal-toxischen Dosierungen die Lebensfähigkeit und das Gewicht der Jungen verringert. Eine orale Langzeitstudie zur Karzinogenität an Mäusen zeigte

eine geringe Inzidenz von Duodenaltumoren, die vermutlich in Bezug zu hohen lokalen Konzentrationen im Gastrointestinaltrakt steht aufgrund der hohen Dosis von 600 mg/kg/Tag. Der Mechanismus der Tumorbildung bei Mäusen und die potenzielle Relevanz für Menschen sind nicht geklärt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460(i))
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Vemlidy Tabletten sind in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen, mit induktionsaktivierter Aluminiumfolienauskleidung verpackt. Jede Flasche enthält Silicagel-Trockenmittel und Polyester-Füllmaterial.

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthalten, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1154/001
EU/1/16/1154/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. Januar 2017

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GILEAD Sciences GmbH
Fraunhoferstr. 17
82152 Martinsried b. München
Telefon: (089) 89 98 90-0
Fax: (089) 89 98 90-90

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt